

გვარი, სახელი: სარიბეკოვი ელენე

სასწავლო დაწესებულება: თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტი

ფაკულტეტი: მედიცინის

კურსი: II

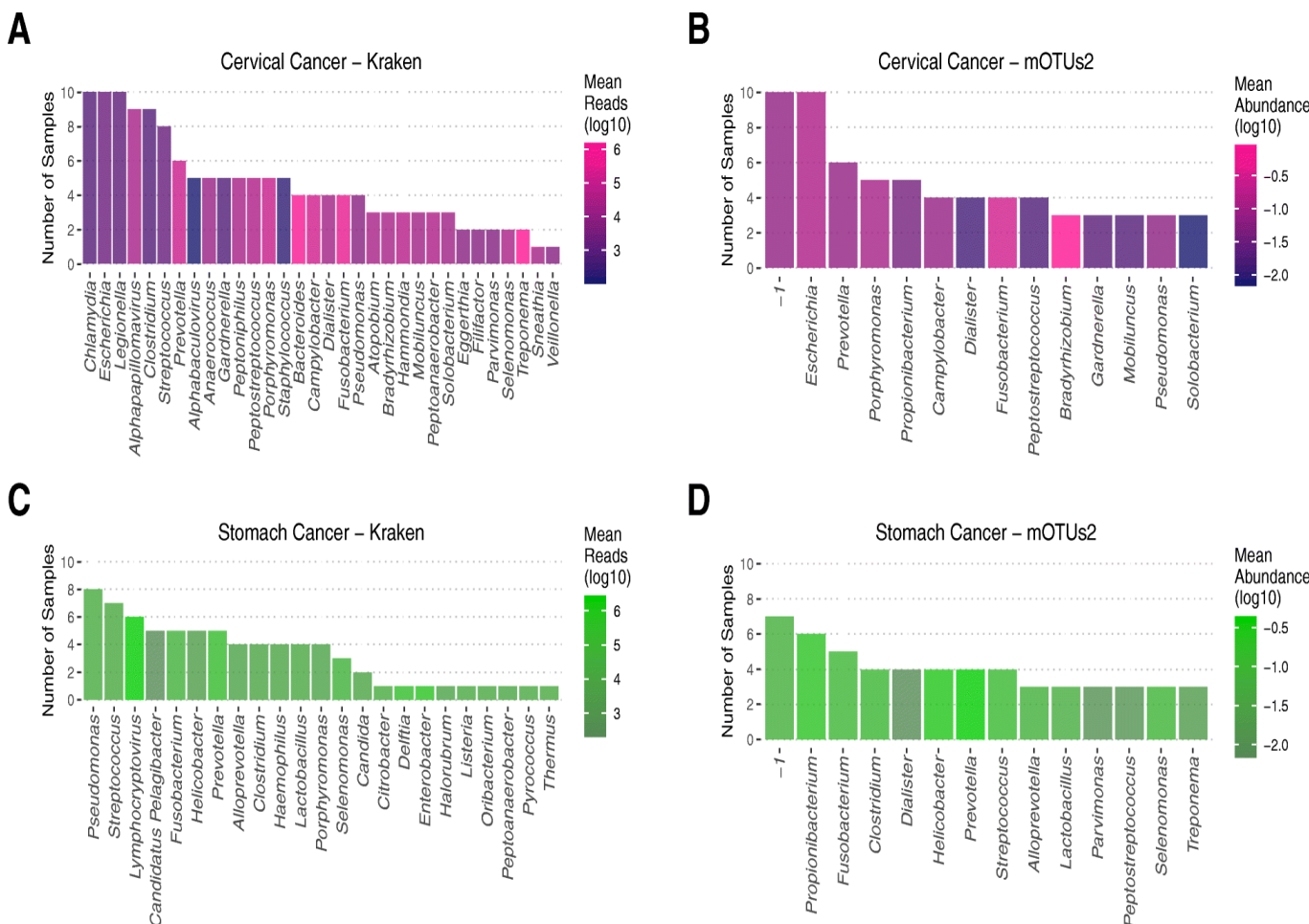
მე გთავაზობთ გენომის სექვენირებას იმიტომ, რომ ეს ტექნოლოგია იძლევა დნმ-ის გამიფრვის საშუალებას მეტი სიზუსტით, ვიდრე სხვა ნებისმიერი ანალიზის მეთოდი. ფაქტობრივად დღეს ჩვენ შეგვიძლია წავიკითხოთ „სიცოცხლის კოდი“ და ვმართოთ ჩვენი ორგანიზმის ბიოქიმია და ფიზიოლოგია სისტემის შესავალზე. მოვახდინოთ დაავადების პრევენცია, სანამ ის განვითარდება. ექიმს შეუძლია სწორი, კომპლექსური მკურნალობის შერჩევა, პრეპარატების ზუსტი დოზების განსაზღვრა. სხვადასხვა ორგანიზმს ხომ ხშირად განსხვავებული რეაქცია აქვს კონკრეტულ თერაპიულ მიდგომაზე. გენომის სექვენირება იძლევა ამ ინდივიდუალიზმის დეტექციის საშუალებას, რაც მკურნალობის სწორი მიმართულების წინაპირობაა.

გენომის სექვენირება გამოიყენება არა მარტო ადამიანებთან მიმართებაში. როცა მოსახლეობა აწყდება ახალ ვირუსს ან ბაქტერიას, პირველ ყოვლისა ტარდება გენომის სექვენირება. მაგალითად, როდესაც იფეთქა კორონა ვირუსის (COVID – 19) ეპიდემიამ, შანჰაის მეცნიერები ინტენსიურ რეჟიმში შეუდგნენ ამ პროცედურას. სექვენირება იძლევა სწორი და სწრაფი დიაგნოსტიკების, მანეიტრალიზებელი ანტისხეულების გამოყვანის და მომავალში ვაქცინის დამზადების საშუალებას.

სექვენირების შედეგებზე დაყრდნობით შესაძლებელია დაავადების პრევენცია იქამდე, სანამ კონკრეტული მუტანტური გენის ექსპრესიის დრო დადგება. ასე რომ, გენომის წინასწარი ანალიზი მნიშვნელოვნად ამცირებს სიკვდილიანობასა და ავადობას. ასე, მაგალითად, სარძევე ჯირკვლის კიბოს მემკვიდრული ფორმის პრევენციისთვის კეთდება მასტექტომია (თუმცა ამ ზომებს ბევრი მოწინააღმდეგეც ჰყავს), (Ренриков, 2014). ყოველი პაციენტი, რომელსაც უტარდება გენომის სექვენირება, იღებს ინფორმაციას გენომში ზოგიერთი პათოგენური ვარიანტის შესახებ. მათ შორისაა მუტაციები RyR1 და CACNA1S გენებში, რომლებიც ასოცირებულია ავთვისებიან ჰიპერთერმიასთან. ზოგადი ანესთეზიისას ბავშვთა ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის სიხშირე შეადგენს 1:15 000-ს, ხოლო დიდებში 1:50 000-ს. ასეთ პაციენტებში ზოგადი საანესთეზიო პრეპარატის (მაგ. ჰალოთანი) შეყვანა იწვევს სხეულის ტემპერატურის მკვეთრ აწევას, მეტაბოლურ და სუნთქვით აციდოზს, ჰიპერკალიემიას და კუნთების რიგიდობას (Devlin, 2008). დაუყოვნებლივ

ზომების მიღების გარეშე სიკვდილით შეიძლება დამთავრდეს მიდრეკილი პიროვნების პირველივე ჯერზე ანესთეზირება. ამ მუტაციის წინასწარი დეტექცია საჭიროა, რათა სასწრაფო საედიცინო დახმარებისას არ დავაყენოთ ანესთეზიოლოგი მოულოდნელი და სერიოზული პრობლემის წინაშე და საფრთხეში არ ჩავიგდოთ თავი.

გენომის სექვენირებით შესაძლებელია მიკრობული აგენტების გამოვლენა. თუ ჩავატარებთ სიმსივნური ქსოვილის ნიმუშის მთლიანი გენომის სექვენირებას, გამოვლინდება პათოგენური მიკროორგანიზმების დნმ, რომელიც დაკავშირებული სიმსივნის განვითარებასთან. მაგალითად, ცნობილია, რომ ბაქტერია–*Helicobacter pylori* ზრდის კუჭის, ხოლო ვირუსი პაპილომა საშვილოსნოს კიბოს განვითარების რისკს. პათოგენური დნმ–ის გამოსავლენად მეცნიერებმა გამოიყენეს ორი კომპიუტერული პროგრამა –mOTUs2 და Kraken. ბრტყელუჯრედოვანი საშვილოსნოს ყელის კიბოს ათი ნიმუშიდან ცხრაში ალფა–პაპილომა აღმოჩნდა, ხოლო *Helicobacter pylori* კუჭის კიბოს ხუთ ნიმუშში დაფიქსირდა. აღნიშნულ ნიმუშებში დანარჩენ პათოგენთა შემცველობა წარმოდგენილია დეაგრამებზე:



მაგრამ რა მექანიზმით მონაწილეობს ვირუსი ონკოგენეზში? განვიხილოთ პაპილომას ვირუსით ინფიცირების მაგალითი. პაპილომა დნმ-ის შემცველი 55 ნმ დიამეტრის ვირუსია. გამოყოფენ ორი ტიპის-დაბალი(LR-HPV) და მაღალი რისკის(HR-HPV) პაპილომას. LR-HPV იწვევს კეთილთვისებიან გენიტალურ მეჭეჭებს (კანდილომას), ხოლო HR-HPV დაკავშირებულია სხვადასხვა ტიპის ანოგენიტალური ტრაქტის კიბოსთან და აღმოჩენილია ცერვიკალურ კარცინომათა დაახლოებით 99%-ში.

სიმსივნის სუპრესორები, პროონკოგენები და დნმ-ის ალტერაციის გენები უჯრედთა პროლიფერაციას აკონტროლებენ. მეტად ცნობილი სუპრესორი გენების პროდუქტებია p53 და pRb(რეტინობლასტომის ცილა). პაპილომას ვირუსის გენომი კოდირებს ექვს ადრეულ, რეცეპტორულ ცილას-E1,2...6 და ორ გვიან, სტრუქტურულს-L1,L2. ადრეული ცილები პასუხისმგებელია ვირუსის დნმ-ის რეპლიკაციაზე, ტრანსკრიპციასა და ონკოგენურ ტრანსფორმაციაზე. გვიანი გენები კი კოდირებენ ვირუსულ კაპსიდებს. კაპსიდური ცილები უკავშირდება ეპითელურ უჯრედის რეცეპტორს და ნელ-ნელა შეჰყავს ვირიონი, რასაც მოჰყვება ვირუსის ციტოპლაზმური გახლეჩვა და გენომის შეყვანა მასპინძლის ინფიცირებული უჯრედის ბირთვში. ტიპური კანცეროგენეზის დროს HR HPV ვირუსის დნმ ინტეგრირდება მასპინძლის ქრომოსომულ დნმ-ში. ჩართვის პროცესში E2(E6 და E7-ის ტრანსკრიპციის რეპრესორი) ზიანდება, შედეგად, E6 იწვევს p53-ის დეგრადაციას და ააქტივებს ტელომერაზას, რაც ზრდის უჯრედის სიცოცხლის ხანგრძლივობას. E7 კი უმიზნებს pRb-ს და დნმ-ს უბიძგებს რეპლიკაციისკენ, S ფაზაში გადასვლის ხელშეწყობით, (Miller, Stack, 2015). ყოველივე ეს კი შეიძლება არაკონტროლირებადი მალიგნიზაციის მიზეზი გახდეს, რასაც შემდგომ გარკვეული ტიპის ონკოლოგია მოჰყვება.

პათოგენსა და მუტაციას შორის კავშირის დეტალური ანალიზი იძლევა ზოგიერთი სახის კიბოს რისკის შემცირების საშუალებას. მაგალითად, სტატისტიკური მონაცემების თანახმად, პაპილომას ვირუსის საწინააღმდეგო ვაქცინა ამცირებს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარების რისკს 70%-ით. კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, ვფიქრობ, რომ ამა თუ იმ სიმსივნური წარმონაქმნის გენომის

სექვენირება, პათოგენური დნმ-ის აღმოჩენა და გენომის დაცვა პათოგენის შეჭრისგან სწორი ტაქტიკა იქნება მოსახლეობაში ამ დაავადების პრევენციისთვის.

რა თქმა უნდა, გენომის სექვენირება სრულყოფას საჭიროებს. გენეტიკური ტესტის ამგვარი მეთოდი იძლევა უზარმაზარ ინფორმაციას, რომლის ანალიზი საკმაოდ რთულია. ვარიანტების გამცხრილავი სქემა, ჩემი აზრით, ყველაზე ნათლად ასახავს მეთოდის ნაკლს. ამ დროს იცხრილება ინტრონები, გენთაშორისი უბნები, სინონიმური ცვლილებები. ჯერ ერთი ინტრონის კრიპტულმა სპლაის საიტმა, მუტაციის შემთხვევაში, შეიძლება კონკურენცია გაუწიოს ნორმალურ სპლაის საიტს, რაც ხაზს უსვამს ინტრონების ფარგლებში მუტაციების მნიშვნელობას. მეორე, ანალოგიური ცვლილება მაკოდირებელ უბანში შეიძლება იყოს სინონიმური, მაგრამ, თუ გააქტიურდა კრიპტული საიტი, არა ნეიტრალური, (Thompson & Thompson, 2015). თუმცა ამგვარ „უხეშ“ გაცხრილვასაც მოემბნება ლოგიკური ახსნა–უზარმაზარი ინფორმაციიდან ვიკვლევთ ყველაზე მნიშვნელოვან ნაწილს. ჩვენი მიზანია, შესაძლებლობების საზღვრების გაფართოება. რაც მეტი ადამიანი გაიკეთებს გენომის სექვენირებას, მეტი პოლიმორფიზმი გახდება ცნობილი, უფრო მარტივი იქნება პოლიმორფიზმების გარჩევა მუტანტური ვარიანტებისგან, და ბოლოს, რაც უფრო გამოყენებადია გენეტიკური ანალიზის მეთოდი, მით მეტად ეცემა ფასი, რაც იმას ნიშნავს, რომ უახლოეს მომავალში ყოველი საშუალო სოციალური სტატუსის პიროვნება შეძლებს საკუთარი „სიცოცხლის კოდის“ გაშიფრვას სპეციალისტთა და ახალი ტექნოლოგიების დახმარებით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

D. J. McCance, (2002) , Human Papillomaviruses, HPV and cancer, 10-13.

Daniel L. Miller • M. Sharon Stack, (2015), Human Papillomavirus(HPV)-Associated Oropharyngeal Cancer, 45.

Д. В. Ребриков, Д. О. Коростин, Е. С. Шубина, В. В. Ильинский, (2014), NGS Высокопроизводительное секвенирование, Генетическое тестирование с использованием NGS, 207-208

Next-generation Sequencing of RYR1 and CACNA1S in Malignant Hyperthermia and Exertional Heat Illness-www.ncbi.nlm.nih.gov

SEPATH: benchmarking the search for pathogens in human tissue whole genome sequence data leads to template pipelines-genomebiology.biomedcentral.com

თომას დევლინი, (2008), ბიოქიმია კლინიკური კორელაციებით „დამუჭუჭებული ღორები“ და ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, 602.

ტომპსონი & ტომპსონი-გენეტიკა მედიცინაში (სამედიცინო გენეტიკის და ეპიგენეტიკის საქართველოს საზოგადოება, 2016), გენეტიკური დაავადებების მოლეკულური საფუძვლები, 217